

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11263723 A**

(43) Date of publication of application: **28 . 09 . 99**

(51) Int. Cl

A61K 9/20

(21) Application number: **11006162**

(22) Date of filing: **13 . 01 . 99**

(30) Priority: **14 . 01 . 98 JP 10 17947**

(71) Applicant: **DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **SHIRAI HISAMI
SOGAWA KIYOMI
OGASAWARA KAZUYOSHI
AZUMA YUTAKA
NAKAMURA YASUHIKO**

(54) DISINTEGRATING TABLET IN ORAL CAVITY AND PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a disintegrating tablet in oral cavity showing a good disintegrating property in the oral cavity, and having a sufficient strength, and to provide a method for producing the large amount of the above tablet simply by not using a special equipment.

SOLUTION: This method for producing a disintegrating tablet in oral cavity, comprises the following processes

(a), (b) and (c), and blending a medicine before a granulation or before a tablet formation. (a) a process for dissolving at least one kind of a saccharide having a high solubility to water (e.g.; xylitol), and at least one kind of a water soluble binder (e.g.; a polyvinylpyrrolidone), (b) a process for mixing at least one kind of an excipient (e.g.; mannitol), granulating, drying and then tableting under a low compression, and (c) a process for aging tablets obtained by the above process (b).

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-263723

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月28日

(51) Int.Cl.⁶
A 6 1 K 9/20

識別記号

F I
A 6 1 K 9/20

E
D

審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平11-6162

(22) 出願日 平成11年(1999) 1月13日

(31) 優先権主張番号 特願平10-17947

(32) 優先日 平10(1998) 1月14日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002912

大日本製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

(72) 発明者 白井 寿海

大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号

(72) 発明者 十川 清己

大阪府大阪市福島区海老江1丁目7番19号

(72) 発明者 小笠原 一克

奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号

(72) 発明者 東 豊

大阪府大阪市北区天神橋3丁目10番30-707号

(74) 代理人 弁理士 吉岡 拓之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 口腔内崩壊錠及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 口腔内で良好な崩壊性を示し、且つ強度が十分である優れた口腔内崩壊錠並びに特別な設備を用いずに行うことのできる大量且つ簡便な前記口腔内崩壊錠の製造方法の提供。

【解決手段】 下記工程 (a)、(b) 及び (c) からなり、工程 (b) において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法：

(a) 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類に溶解させる工程、(b) 上記工程 (a) で得られる混合液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低圧で打錠する工程、(c) 上記工程 (b) で得られる錠剤をエージングする工程、及び前記製造方法により製造される口腔内崩壊錠。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記工程（a）、（b）及び（c）からなり、工程（b）において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法：

（a） 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類に溶解させる工程、（b） 上記工程（a）で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低压で打錠する工程、（c） 上記工程（b）で得られる錠剤をエージングする工程。

【請求項2】 工程（c）におけるエージングが、工程（b）で得られる錠剤を、室温を超える温度で数10秒間～数日間加温するものである請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 工程（a）で使用される糖類の溶解度が、約25℃の水100mlに対して約40g～約250gである請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項4】 工程（a）で使用される糖類がエリスリトール、キシリトール、ソルビトール、グルコース及びシュクロースの少なくとも一種から選ばれるものである請求項1又は2記載の製造方法。

【請求項5】 水溶性結合剤がポリビニルピロリドン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び水溶性ゼラチンの少なくとも一種から選ばれるものである請求項1～4のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項6】 工程（a）で使用される溶媒が水である請求項1～5のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項7】 工程（a）で使用される糖類の配合量が錠剤の約0.5～約10重量%である請求項1～6のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項8】 水溶性結合剤の配合量が錠剤の約0.5～約5重量%である請求項1～7のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項9】 工程（c）におけるエージングが加温条件であり、その加温温度が工程（a）で使用される水溶性結合剤の軟化点よりも低いものであって、且つ約40℃以上の温度であり、エージングの時間が約1分間～約24時間である請求項1～8のいずれか一項に記載の製造方法。

【請求項10】 下記工程（a）、（b）及び（c）からなり、工程（b）において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする製造方法で製造される口腔内崩壊錠：

（a） 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類で溶解させる工程、（b） 上記工程（a）で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低压で打錠する工程、（c） 上記工程（b）で得られる錠剤をエージングする工程。

【請求項11】 下記工程（a）、（b）及び（c）からなり、工程（b）において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする製造方法で製造される口腔内崩壊錠：

（a） 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類で溶解させる工程、（b） 上記工程（a）で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低压で打錠する工程、（c） 上記工程（b）で得られる錠剤を更に室温を超える温度で加温し、数10秒間～数日間エージングする工程。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、口腔内で容易に崩壊する錠剤（以下、「口腔内崩壊錠」と称する）の製造方法及び前記製造方法により製造される口腔内崩壊錠に関する。

【0002】

【従来の技術】高齢化社会を迎え、高齢者にとって服用しやすい形態の製剤が要望されているが、現状ではまだ経口製剤の多くが通常の錠剤やカプセル剤であり、高齢者にとって必ずしも服用が容易ではない。また、これらの通常の製剤では小児や嚥下の困難な患者にとっても服用が困難なことも多い。さらに、散剤や顆粒剤では、開封時での取り扱い上の問題や口腔内に付着するなどの問題があり、高齢者、小児や嚥下の困難な患者にとっては満足できるものではない。このような問題を解決する目的で、水なしでも服用でき、且つ取り扱いが容易である錠剤について既にいくつかの製剤が試みられている。

【0003】特公昭62-50445号公報には、PTP（プレス・スルー・パッケージ）のプリスターに薬物、糖類及びゲル化剤の懸濁液を注入し、凍結乾燥により水分を除去し、プリスター内で錠剤を成形する方法が記載され、WO93-12769号公報には、PTPのプリスターに薬物、マンニトール及び寒天の懸濁液を注入し、減圧乾燥により水分を除去し、プリスター内で錠剤を成形する方法が記載されている。

【0004】特許第2650493号公報（WO93-15724）には、水で造粒した糖類を主体とする湿潤顆粒を圧縮、乾燥することによって製造される口腔内で速やかに溶解する速溶錠が記載され、特開平5-271054号公報には、粒子表面が湿潤する程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内崩壊錠の製造方法が記載されており、これらの製造方法は湿製法として一般に知られている。

【0005】特開平8-291051号公報及び特開平9-48726号公報には、糖類を主体とし、水溶性結合剤を添加した粉体を低压で圧縮成形した後、加湿下に錠剤を置いて湿潤させ、これを乾燥させて口腔内崩壊錠を製造する方法が記載されている（以下、「加湿法」と

称することもある)。

【0006】特許第2640570号公報(WO93-13758)には、ポリエリレングリコールなどの水溶性融解性結合剤を添加した粉体を低圧圧縮成形した後、水溶性融解性結合剤の融点より高い温度で融解させ、次いで水溶性融解性結合剤を凝固させることにより強度が増加した錠剤の製造方法が記載されている(以下、「加熱融解法」と称することもある)。

【0007】特開平9-316006号公報には、エリスリトールと少量の固体有機酸を含有することにより冷涼感を改善した口腔内溶解性固形製剤が記載されている。

【0008】一方、WO95-34290号公報には、特殊な方法として非晶質の綿菓子状物を切断した状態のシェアーフォームマトリックスを調製し、これを流動性の良い粒とし、次いで錠剤とする製造方法が記載され、WO95-34293号公報及び特開平8-38138号公報には前記シェアーフォームマトリックスを利用して製造した錠剤が記載されている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】上記で説明した錠剤はいずれも糖類などを主体とし、多孔性を保ちながら錠剤の強度をいかに高めるかを追求して得られた多孔性で崩壊が速い錠剤であるが、いずれも製造の煩雑さ、コスト面等の問題があり、口腔内崩壊錠の製造方法として総合的に優れた製造方法が要望されている。

【0010】例えば、前記特公昭62-50445号公報に記載の方法で得られる錠剤は、錠剤強度が低く、PTPから押し出すときにトラブルが生じる欠点がある。さらに、製造工程も煩雑で新規に機械が必要となりコスト面でも有利ではない。一方、WO93-12769号公報に記載の方法では、錠剤強度は改善されたものの、特公昭62-50445号公報と同様に製造工程が煩雑でコスト面で有利ではない。

【0011】さらに、前記湿製法による方法では、湿った粉体が打錠時に臼や杵へ付着しやすく、さらに、臼への湿潤粉体を定量供給するにも何らかの工夫が必要となり、連続的な打錠には不向きである。従って、これらの問題を解決するためには打錠機自体の改良が必要となることもある(特開平8-19589号公報及び特開平8-19590号公報参照)。

【0012】また、前記加湿法では、通常の錠剤を製造する工程以外に錠剤を加湿する工程が必要であり、加えて、湿度に不安定な薬物や高湿度では潮解性を示す薬物には適さない。さらに、前記加熱融解法では、熱に不安定な薬物又は水溶性融解性結合剤との配合性が悪い薬物には適さないなどの問題点がある。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、かかる従来の問題点を解決すべく検討した結果、水に対する溶解

度が高い糖類と水溶性結合剤を水に溶解させ、これを用い従来の湿式造粒法により、PTPから簡単に取り出すことができ、取り扱いに問題を生じさせることのない強度を有し、且つ口腔内で速やかに崩壊する優れた口腔内崩壊錠を製造することができる経済的に優れた製造方法を見いだした。

【0014】本発明によれば、下記工程(a)、(b)及び(c)からなり、工程(b)において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法:

(a) 水に対する溶解度が高い糖類の少なくとも一種と水溶性結合剤の少なくとも一種を水単独又は水とアルコール類で溶解させる工程、(b) 上記工程(a)で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、低圧で打錠する工程、(c) 上記工程(b)で得られる錠剤をエージングする工程、及び上記製造方法により製造される口腔内崩壊錠が提供される。

【0015】以下に、本明細書の用語について説明する。

【0016】本明細書において、「水に対する溶解度が高い糖類」とは、一般に糖類と称されるものの中で相対的にこのような性質をもつ糖類を意味し、約25℃での精製水100mlへの溶解度(以下、単に「溶解度」と称することもあり、溶解度の測定については後述する)が約40g~約250gのものが挙げられる。これらの糖類(以下、「本発明で用いられる糖類」と称することもある)の具体例としては、単糖類のグルコース、キシロース[溶解度 約125g; Merck Index第12版, 10220(1996)参照]、糖アルコールのキシリトール、ソルビトール、エリスリトール、二糖類のシュクロース(白糖)が挙げられるが、エリスリトール、キシリトール及びシュクロースが好ましい。これらの糖類は、単独又は2種以上混合して用いることができ、錠剤中、通常約0.1~約20重量%含まれるが、約0.5~約10重量%が好ましい。

【0017】従って、本明細書においては、例えば、マンニトール及びラクトースは後記実施例に示すように溶解度が低く、本発明における「水に対する溶解度が高い糖類」に該当せず、本発明で用いられる糖類以外の糖類として扱われる。

【0018】水溶性結合剤とは、本発明で用いられる糖類と共に水単独又は水とアルコール類(例えば、エタノール)に溶解させることができ、その結果、所望の結合性を発揮するようなものを意味し、例えば、ポリビニルピロリドン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アラビアガム、水溶性ゼラチン等が挙げられるが、ポリビニルピロリドンが好ましい。これらの水溶性結合剤は、単独又は2種以上混合して用いることができる。これらの水溶性

結合剤の配合量は錠剤中、通常、約0.1～約20重量%の範囲、好ましくは約0.5～約5重量%の範囲から選ばれる。

【0019】コーンスターチは水溶性であって一般に結合剤として使用されるが、水に対する溶解速度が遅く、そのため形成される錠剤の崩壊遅延が著しく本発明においては前記水溶性結合剤としては使用することはできない。

【0020】賦形剤としては、通常、本発明に用いられる糖類以外の糖類、例えば、マンニトール、ラクトース、マンノースが使用できるが、本発明に用いられる糖類も用いることができる。

【0021】本発明の口腔内崩壊錠には、通常の湿式造粒法又は流動層造粒法で製剤化できる薬物ならばいずれのものも使用することができるが、例えば、クエン酸モサブリド、アラセプリル、プロチゾラム、ベルベリンの塩酸塩又はタンニン酸塩、塩酸ロペラミドが挙げられる。薬物は工程(b)において造粒前又は打錠前のいずれの時期にも混合することができるが、造粒前に混合することが好ましい。薬物の含有量は錠剤あたり、通常、約0.01～約20重量%であり、好ましくは約0.1～約10重量%である。

【0022】本発明の口腔内崩壊錠には、必要に応じて服用感を改良するための甘味料や芳香剤を添加してもよい。また、通常の製剤工程に必要な滑沢剤、崩壊剤を添加してもよい。

【0023】上記工程(b)における低圧での打錠は、通常、約20～約300kg/cm²で行われ、好ましくは約50～約200kg/cm²で行われる。

【0024】上記工程(b)で得られる錠剤は、通常のエージング、即ち、室温(好ましくは約15℃以上の室温)で数時間～約数日間放置することにより所望の強度を有する口腔内崩壊錠となるが、上記工程(b)で得られる錠剤を室温を超える温度で加温し、数10秒間～数日間エージングする工程を積極的に加えることもできる。

【0025】「エージング」とは、錠剤等の製剤物性を定常状態にすることを意味し、エージングは、通常室温で放置するか、或いは室温を超える温度、好ましくは約30℃以上で加温することにより行われるが、本発明で使用される水溶性結合剤の軟化点よりも低い温度であって、約40℃以上の温度で行うことがさらに好ましく、約40℃～約80℃で行うことが一層好ましい。また、本明細書に示す方法に限らず、他の方法で錠剤等の製剤物性を定常状態にするような処理も本明細書におけるエージングに含まれる。

【0026】「軟化点」とは、固形物質を加熱すると柔らかくなり、変形が容易になる温度を意味し、具体的にはポリビニルピロリドンが約150℃で、ヒドロキシプロピルセルロースが約130℃である。

【0027】

【発明の実施の形態】本発明の口腔内崩壊錠の好ましい製造方法としては、例えば、以下の形態が挙げられる。

【0028】下記工程(a')、(b')及び(c')からなり、工程(b')において薬物を造粒前又は打錠前に混合することを特徴とする口腔内崩壊錠の製造方法：

(a') エリスリトール、キシリトール、ソルビトール、グルコース及びシュクロースの少なくとも一種から選ばれる糖類約0.5～約10重量%とポリビニルピロリドン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び水溶性ゼラチンの少なくとも一種から選ばれる水溶性結合剤約0.5～約5重量%を水単独又は水とエタノールで溶解させる工程、(b') 上記工程(a')で得られる溶液に少なくとも一種の賦形剤を混合し、造粒、乾燥した後、約50～約200kg/cm²の低圧で打錠する工程、

(c') 上記工程(b')で得られる錠剤を、工程(a')で使用する水溶性結合剤の軟化点よりも低く、且つ約40℃以上の温度でさらに約1分間～約24時間エージングする工程。

【0029】以下に、本発明の製造方法を更に詳しく説明する。

【0030】本発明に用いられる糖類と水溶性結合剤を水単独又は必要に応じてアルコール類を加えて溶解させ、これを賦形剤に加えた後、湿式練合造粒を行い乾燥するか、又は本発明に用いられる糖類と水溶性結合剤を水単独又は必要に応じてアルコール類を加えて溶解させ、これを流動させた賦形剤に噴霧し、流動層造粒を行った後、乾燥することにより、本発明に用いられる糖類と水溶性結合剤の共溶解物が得られる。この共溶解物は半固形状態で造粒物中に均一に分布するが、造粒表面は乾燥状態にある。薬物は造粒前又は打錠前のいずれの時期に添加してもよく、薬物を含む造粒物又は薬物と造粒物の混合物を約20～約300kg/cm²の低圧力で圧縮して多孔性の錠剤に成形させる。得られた多孔性錠剤は、この状態では口腔内で速やかに崩壊するものの強度が低く不十分な錠剤である。しかし、この錠剤を室温で数時間～数日間放置するか、又は室温を超える温度で加温して数10秒間～数日間、好ましくは水溶性結合剤の軟化点よりも低く、且つ、約40℃よりも高い温度で約1分間～約24時間エージングすることにより共溶解物が固体化する。これら通常の放置条件又は積極的なエージングにより固化した錠剤は強度が高くなり、取り扱いに十分な強度を達成することができ、且つ口腔内で速やかに崩壊する性質を示す。

【0031】

【実施例及び作用】以下に、実施例を及び比較例を示し、本発明の錠剤及びその製造方法並びに本発明の錠剤の優れた特徴点を示すが、本発明はこれらの実施例に限

定されるものではない。なお、以下において本発明に使用される糖類等の溶解度の測定法についても記載する。*

*【0032】実施例 1：
【表1】

成分	重量	重量%
・ソルビトール	4mg	2%
・ポリビニルピロリドン	4mg	2%
・マンニトール（賦形剤）	適量	
・クエン酸モサプリド	5mg	2.5%
・ステアリン酸マグネシウム	1mg	
合計	200mg	

【0033】ポリビニルピロリドン（K30、BASF社製）4g及びソルビトール（ナカライテスク製、溶解度 約130g）4gを乳鉢で混合し、次いで水10gを添加し、さらにエタノール15gを添加して溶解させた。適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18.5g）とクエン酸モサプリド5gをポリ袋に入れて混合したものを乳鉢に移し、これに上記溶液を加えて練合した後、箱型乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24メッシュ篩で整粒後、ステアリン酸マグネシウムを加え、ポリ袋に入れて混合して打錠用顆粒とし、単発打錠機（2※

※B型、菊水製作所製）で直径8.0mmで硬度0.5kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を室温で3日間エージングし、1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0034】実施例 2：実施例1と同じ処方【表1】を用い、実施例1に記載した同様の方法で打錠した後、70℃で6時間エージングして1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0035】実施例 3：
【表2】

成分	重量	重量%
・キシリトール	4.5mg	1.5%
・ポリビニルピロリドン	4.5mg	1.5%
・マンニトール（賦形剤）	適量	
・アラセプリル	12.5mg	4.2%
・エルーメントール	1mg	
・ステアリン酸マグネシウム	1.5mg	
合計	300mg	

【0036】流動造粒装置（フローコーター：FLOW-5型、フロイント産業製）を用い、アラセプリル125g及び適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18.5g）を流動させ、水-エタノール（1：1）の混液1000gに溶解させたポリビニルピロリドン（K30、BASF社製）45g及びキシリトール（エーザイ製、溶解度 約135g）45gを噴霧、造粒し、引き続き流動層内で乾燥した。32メッシュスクリーンを取り付けたツインロータで整粒後、エルーメントール10g及びステアリン酸マグネシウム15gを添加し、V型混合機を用い混合し、打錠用顆粒とし、ロータリー打錠★

☆機（クリーンプレスC19、菊水製作所製）を用い、直径9.5mm、硬度0.5kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を室温で3日間エージングし、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0037】実施例 4：実施例3と同じ処方【表2】を用い、実施例3に記載した同様の方法で打錠した後、70℃で3時間エージングして1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0038】実施例 5：
【表3】

成分	重量	重量%
・キシリトール	4.5mg	1.5%

9		10
・ヒドロキシプロピルセルロース	3 m g	1 %
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・エルーメントール	1 m g	
・ステアリン酸マグネシウム	1. 5 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0039】表3の処方に従い、キシリトール（エーザイ製、溶解度 約135 g）45 g、ヒドロキシプロピルセルロース（L、日槽製）30 gを水-エタノール（1：1）の混液1500 gに溶解させ、実施例3と同様に処理し、硬度0.2 kgの錠剤に打錠し、さらに室*

*温で3日間のエージングを行い、1錠あたり300 mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0040】実施例 6：

【表4】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	6 m g	2 %
・ポリビニルピロリドン	9 m g	3 %
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・エルーメントール	1 m g	
・ステアリン酸マグネシウム	1. 5 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0041】ポリビニルピロリドン〔PVP（K30、BASF社製）〕90 g及びエリスリトール（日研化学製、溶解度 約47.5 g）60 gをビーカー内で混合し、水150 gに溶解させ、更にエタノール200 gを添加した。適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18.5 g）とクエン酸モサプリド50 gを高速攪拌造粒機（バーチカルグラニュレーター：VG25、パウレック製）で混合し、続いて上記PVP-エリスリトール溶液を加えて5分間攪拌造粒した。フラッシュミルで製粒し、箱型送風乾燥機で16時間乾燥した。乾燥後、24※

※メッシュ篩で整粒後、エルーメントール10 g及びステアリン酸マグネシウム15 gを添加し、V型混合機を用い混合し、打錠用顆粒とし、ロータリー打錠機（クリーンプレスC19、菊水製作所製）を用い、硬度0.5 kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を50℃で12時間エージングし、1錠あたり300 mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0042】実施例 7：

【表5】

成分	重量	重量%
・グルコース	9 m g	3 %
・プルラン	1. 5 m g	0. 5 %
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・エルーメントール	1 m g	
・ステアリン酸マグネシウム	1. 5 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0043】表5の処方に従い、グルコース（和光純薬製、溶解度 約75 g）90 g及びプルラン（PI-20、林原製）15 gを水150 gに溶解させ、実施例6

と同様に処理し、硬度0.3 kgの錠剤に打錠し、さらに70℃で3時間のエージングを行い、1錠あたり300 mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0044】実施例 8：

* * 【表6】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	3 m g	1 %
・ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3 m g	1 %
・エリスリトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・ステアリン酸マグネシウム	1. 5 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0045】表6の処方に従い、ヒドロキシプロピルメチルセルロース〔HPMC (TC-5R、信越化学製)〕30g及びエリスリトール(日研化学製、溶解度約47.5g)30gを水150gに溶解させ、さらにエタノール200gを添加し溶解させた後、実施例6※

※と同様に処理し、硬度0.3kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間のエージングを行い、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0046】実施例 9：
【表7】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	6 m g	2 %
・ポリビニルピロリドン	1 5 m g	5 %
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・エルーメントール	1 m g	
・ステアリン酸マグネシウム	3 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0047】表7の処方に従い、エリスリトール(日研化学製、溶解度約47.5g)60g、ポリビニルピロリドン(K30、BASF社製)150gを水-エタノール(1:1)の混液2000gに溶解させ、実施例3と同様に処理し、硬度0.3kgの錠剤に打錠した。☆

☆さらに、得られた錠剤を70℃で4時間のエージングを行い、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0048】実施例 10：
【表8】

成分	重量	重量%
・シュクロース	6 m g	2 %
・ポリビニルピロリドン	6 m g	2 %
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 m g	1. 7 %
・エルーメントール	1 m g	
・ステアリン酸マグネシウム	3 m g	
合計	3 0 0 m g	

【0049】表8の処方に従い、シュクロース(大日本明治製糖製、溶解度約170g)60g、ポリビニルピロリドン(K30、BASF社製)60gを水-エタノール(1:1)の混液1500gに溶解させ、実施

例3と同様に処理し、硬度0.3kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で4時間のエージングを行い、1錠あたり300mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0050】実施例 11:

* * 【表9】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	6 mg	2%
・ポリビニルピロリドン	6 mg	2%
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサプリド	5 mg	1.7%
・エルーメントール	1 mg	
・ステアリン酸マグネシウム	3 mg	
合計	300 mg	

【0051】表9の処方に従い、エリスリトール (日研化学製、溶解度 約47.5 g) 60 g、ポリビニルピロリドン (K30、BASF社製) 60 gを水-エタノール (1:1) の混液2000 gに溶解させ、実施例3と同様に処理し、硬度0.3 kgの錠剤に打錠した。さ※

※らに、得られた錠剤を80℃で2分間のエージングを行い、1錠あたり300 mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0052】実施例 12:
【表10】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	30 mg	10%
・ポリビニルピロリドン	6 mg	2%
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・タンニン酸ベルベリン	30 mg	10%
・エルーメントール	1 mg	
・ステアリン酸マグネシウム	3 mg	
合計	300 mg	

【0053】表10の処方に従い、エリスリトール (日研化学製、溶解度 約47.5 g) 300 g、ポリビニルピロリドン (K30、BASF社製) 60 gを水-エタノール (1:1) の混液1500 gに溶解させ、実施例3と同様に処理し、硬度0.5 kgの錠剤に打錠し ☆

☆た。さらに、得られた錠剤を70℃で4時間のエージングを行い、1錠あたり300 mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0054】実施例 13:
【表11】

成分	重量	重量%
・シュークロース	2 mg	1%
・ポリビニルピロリドン	4 mg	2%
・水溶性ゼラチン	2 mg	1%
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・プロチゾラム	0.25 mg	0.13%
・エルーメントール	1 mg	
・ステアリン酸マグネシウム	2 mg	
合計	200 mg	

【0055】表11の処方に従い、プロチゾラムを結合剤と共に造粒液に溶解させることを除き実施例3と同様 50

に処理し、打錠圧120 kg/cm²、直径9.0 mmで硬度0.1 kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた

15

16

錠剤を 70℃で5分間のエージングを行い、1錠あたり
200mgの口腔内崩壊錠を得た。

* 【0056】実施例 14:

* 【表 12】

成分	重量	重量%
・シュークロース	1.8 mg	1%
・ポリビニルピロリドン	3.6 mg	2%
・ノイシリン	5 mg	1%
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・エリスリトール (賦形剤)	36 mg	
・アスパラテーム	0.9 mg	
・塩酸ロペラミド	0.25 mg	0.14%
・タンニン酸ベルベリン	37.5 mg	
・ステアリン酸マグネシウム	2 mg	
合計	180 mg	

【0057】表 12の処方に従い、実施例 3と同様に処
理し、錠剤を直径 8.5mm、硬度 0.2kgに打錠し
たのち 70℃で5分間エージングし、1錠あたり 180※20

※mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0058】比較例 1: 工程 (a) を満たさない条件

【表 13】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	4 mg	2%
・ポリビニルピロリドン	4 mg	2%
・マンニトール (賦形剤)	適量	
・クエン酸モサブリド	5 mg	2.5%
・ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
合計	200 mg	

【0059】ポリビニルピロリドン〔PVP (K30、
BASF社製)〕40gを水10g及びエタノール15
gの混液に溶解させた。一方、適量のマンニトール (花
王製、溶解度 約18.5g) 及びエリスリトール (日
研化学製、溶解度 約47.5g) 40g及びクエン酸
モサブリド50gをポリ袋に入れて混合し、乳鉢に移し
て上記PVP-エタノール溶液を加え乳棒で練合し、箱
型送風乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24メッシ
ュ篩で整粒後、ステアリン酸マグネシウム10gを加
え、ポリ袋で混合して打錠用顆粒とし、単発打錠機 (2
B型、菊水製作所製) を用い、硬度 0.5kgの錠剤に
打錠した。さらに得られた錠剤を室温で3日間エージ
ングし、1錠あたり 200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0060】比較例 2: 工程 (a) を満たさない条件
比較例 1で得られた打錠用顆粒を用い単発打錠機 (2B
型、菊水製作所製) を用い、硬度 0.5kgの錠剤に打
錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間エー
ジングし、1錠あたり 200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0061】比較例 3: 工程 (a) を満たさない条件

40

【0062】比較例 1における表 13と同じ処方を用い
て行った。即ち、エリスリトール (日研化学製: 溶解度
約47.5g) 40gを水10g及びエタノール15
gに溶解させた。一方、適量のマンニトール (花王製、
溶解度 約18.5g) 及びポリビニルピロリドン〔P
VP (K30、BASF社製)〕40g及びクエン酸モ
サブリド50gをポリ袋に入れて混合し、乳鉢に移して
上記エリスリトール-エタノール溶液を加え乳棒で練合
し、箱型送風乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24
メッシュ篩で整粒後、ステアリン酸マグネシウム10g
を加え、ポリ袋に入れて混合して打錠用顆粒とし、単発
打錠機 (2B型、菊水製作所製) を用い、硬度 0.5k
gの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で
3時間エージングし、1錠あたり 200mgの口腔内崩
壊錠を得た。

【0063】比較例 4: 工程 (a) を満たさない条件
比較例 3で得られた打錠用顆粒を用い単発打錠機 (2B
型、菊水製作所製) を用い、硬度 3.0kgの錠剤に打
錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間エー

50

ングし、1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

* 不適切である処方

【0064】比較例 5：工程（a）で使用する糖類が*

【表 1 4】

成分	重量	重量%
・ラクトース	4 mg	2 %
・ポリビニルピロリドン	4 mg	2 %
・マンニトール（賦形剤）	適量	
・クエン酸モサブリド	5 mg	2. 5 %
・ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
合計	200 mg	

【0065】ポリビニルピロリドン〔PVP（K30、BASF社製）〕40g及びラクトース（DMV社製、溶解度 約13. 5g）40gを水10g及びエタノール15gに溶解させた。一方、適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18. 5g）及びクエン酸モサブリド50gをポリ袋に入れて混合し、乳鉢に移して上記PVP-ラクトース溶液を加え乳棒で練合し、箱型送風乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24メッシュ篩で整粒※

※後、ステアリン酸マグネシウム10gを加え、ポリ袋に入れて混合して打錠用顆粒とし、単発打錠機（2B型、菊水製作所製）を用い、硬度0. 5kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間エージングし、1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0066】比較例 6：工程（a）で使用する糖類が不適切である処方

【表 1 5】

成分	重量	重量%
・マンニトール	4 mg	2 %
・ポリビニルピロリドン	4 mg	2 %
・エリスリトール（賦形剤）	適量	
・クエン酸モサブリド	5 mg	2. 5 %
・ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
合計	200 mg	

【0067】ポリビニルピロリドン〔PVP（K30、BASF社製）〕40g及びマンニトール（花王製、溶解度 約18. 5g）40gを水10g及びエタノール15gに溶解させた。一方、適量のエリスリトール（日研化学製、溶解度 約47. 5g）及びクエン酸モサブリド50gをポリ袋に入れて混合し、乳鉢に移して上記PVP-マンニトール溶液を加え乳棒で練合し、箱型送風乾燥機で50℃で16時間乾燥した。24メッシュ篩☆40

☆で整粒後、ステアリン酸マグネシウム10gを加え、ポリ袋で混合して打錠用顆粒とし、単発打錠機（2B型、菊水製作所製）を用い、硬度3. 0kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間エージングし、1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0068】比較例 7：水溶性結合剤が不適切である処方

【表 1 6】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	4 mg	2 %
・コーンスターチ	3 mg	1. 5 %
・マンニトール（賦形剤）	適量	
・クエン酸モサブリド	5 mg	2. 5 %
・ステアリン酸マグネシウム	1 mg	
合計	200 mg	

【0069】コーンスターチ（日本食品化工製）30gを水30gビーカー内で分散させた後、80℃で15分間攪拌し、澱粉のりを調製し、これにエリスリトール（日研化学製、溶解度 約47.5g）40gを溶解させた後、30℃まで温度を下げた。一方、適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18.5g）及びクエン酸モサブリド50gをポリ袋に入れて混合し、乳鉢に移して上記エリスリトール澱粉のり溶液を加えて乳棒で練合し、箱型送風乾燥機で50℃で16時間乾燥した。2×10

*4メッシュ篩で整粒後、ステアリン酸マグネシウム10gを加え、ポリ袋に入れ、混合して打錠用顆粒とし、単発打錠機（2B型、菊水製作所製）を用い、硬度0.5kgの錠剤に打錠した。さらに、得られた錠剤を70℃で3時間エージングし、1錠あたり200mgの口腔内崩壊錠を得た。

【0070】比較例 8：工程（b）における乾燥を行わない条件

【表17】

成分	重量	重量%
・エリスリトール	9mg	3%
・ポリビニルピロリドン	6mg	2%
・マンニトール（賦形剤）	適量	
・クエン酸モサブリド	5mg	1.7%
・ステアリン酸マグネシウム	3mg	
合計	300mg	

【0071】エリスリトール（日研化学製、溶解度 約47.5g）9g及びポリビニルピロリドン〔PVP（K30、BASF社製）〕6gを水10gに溶解させ、さらにエタノール15gを加えた。適量のマンニトール（花王製、溶解度 約18.5g）とクエン酸モサブリド5gをポリ袋に入れて混合し、これを乳鉢に移し、さらに上記エリスリトール-PVP溶液を加えて乳棒で練合した。この表面が湿った練合物を単発打錠機（2B型、菊水製作所製）で打錠を試みたが、杵に練合※30

※物が付着し連続打錠はできなかった。

【0072】実施例1～14の錠剤及び比較例1～8の錠剤の口腔内崩壊時間及び硬度をそれぞれ表18及び表19に示す。なお、以下の硬度及び崩壊性の実験において硬度が2.5kg以上、且つ下記表の脚注に示す条件で崩壊時間が30秒以内である錠剤が、本発明の目的を達成するものと評価した。

【0073】

【表18】

試験項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
崩壊時間 ^{*1} 硬度	18秒 2.7 kg	20秒 2.9 kg	20秒 2.7 kg	20秒 3.0 kg
試験項目	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
崩壊時間 ^{*1} 硬度	25秒 2.8 kg	20秒 2.9 kg	25秒 3.0 kg	20秒 2.8 kg
試験項目	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
崩壊時間 ^{*1} 硬度	25秒 4.0 kg	20秒 2.7 kg	15秒 2.5 kg	28秒 2.6 kg
試験項目	実施例 13	実施例 14		
崩壊時間 ^{*1} 硬度	18秒 4.6 kg	28秒 4.0 kg		

^{*1}) 崩壊時間：健康な成人男子 5 名をパネラーとして選び、口腔内で錠剤をかまずに、舌で軽く触れた状態で錠剤が崩壊するまでの時間

【0074】

【表 19】

試験項目	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
崩壊時間 ^{*1} 硬度	12秒 0.7 kg	15秒 1.2 kg	15秒 0.6 kg	>60 秒 3.0 kg
試験項目	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8
崩壊時間 ^{*1} 硬度	25秒 1.0 kg	60秒 3.2 kg	50秒 1.0 kg	— ^{*2} — ^{*2}

^{*1}) 崩壊時間：健康な成人男子 5 名をパネラーとして選び、口腔内で錠剤をかまずに、舌で軽く触れた状態で錠剤が崩壊するまでの時間。

^{*2}) 杵に練合物が付着し打錠ができず未測定。

下線) 問題箇所。

【0075】上記表 18 及び表 19 に示すように実施例 1 ～ 14 の錠剤は崩壊時間及び硬度とも満足できる値を示したが、比較例 7 の錠剤は崩壊時間及び硬度共に問題があり、他の比較例の錠剤は崩壊時間及び硬度のいずれかに問題があり、不適當であった。

【0076】糖類の溶解度の測定

ビーカーに 25℃の精製水 20ml を入れ、攪拌しながら各種糖類を加え、キシリトール、ソルビトール、グルコース及びシュクロースは 1 g ずつ、エリスリトールは 0.5 g ずつ、ラクトース及びマンニトールは 0.1 g *

* ずつ加え、1 時間攪拌して溶解する量を本明細書における糖類の溶解度とした。

【0077】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の製造方法は特別な設備を用いずに行うことができ、大量に目的とする口腔内崩壊錠を簡便に製造することができる。また、本発明の方法で製造された錠剤は口腔内で良好な崩壊性を示し、且つ強度が十分であり、取り扱い中にも崩れたりしない優れた口腔内崩壊錠である。



フロントページの続き

(72)発明者 中村 康彦

兵庫県宝塚市中山桜台 2 丁目 5 番 7 号